

12

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

21 Numéro de dépôt: 85870068.5

51 Int. Cl.⁴: **C 07 D 207/27**
A 61 K 31/40

22 Date de dépôt: 14.05.85

30 Priorité: 15.05.84 GB 8412358

43 Date de publication de la demande:
27.12.85 Bulletin 85/52

84 Etats contractants désignés:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

71 Demandeur: **U C B, S.A.**
326, Avenue Louise
B-1050 Bruxelles(BE)

72 Inventeur: **Gobert, Jean**
120, rue de Cornet
B-1040 Bruxelles(BE)

72 Inventeur: **Giurgea, Corneliu**
5, avenue de la Jonction
B-1060 Bruxelles(BE)

72 Inventeur: **Geerts, Jean-Pierre**
12, Habaru
B-6737 Leglise(BE)

72 Inventeur: **Bodson, Guy**
248, rue de la Chevratte
B-6739 Bellefontaine Tintigny(BE)

74 Mandataire: **Dusseldorp, Raymond et al,**
U.C.B. S.A. Département D.T.B. 33, rue d'Anderlecht
B-1620 Drogenbos(BE)

54 (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétamide.

57 Le (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétamide, sa préparation et compositions thérapeutiques renfermant ledit composé. Il est préparé soit par réaction de l'acide (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétique successivement avec un halogénoformiate d'alkyle et de l'ammoniac, soit par cyclisation d'un (R)-2-amino-butanamide de formule $X-CH_2CH_2-Y-NHCH-(C_2H_5)CONH_2$ dans laquelle lorsque $X = ZOOC-$, $Y = -CH_2-$, et lorsque $X = HalCH_2-$, $Y = -CO-$; $Z = alkyle$ et $Hal = halogène$.

Ce composé est utilisable notamment pour le traitement des troubles de la mémoire.

EP 0 165 919 A1

(R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétamide.

La présente invention se rapporte à un composé nouveau, le (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétamide ainsi qu'à des procédés pour le préparer. Elle concerne également les compositions thérapeutiques renfermant ledit composé.

- 5 Dans le brevet britannique n° 1.309.692 au nom de la demanderesse, on décrit l'alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétamide (point de fusion 122°C) et on indique que les substances de ce type sont utilisables dans le domaine thérapeutique, par exemple pour le traitement du mal de mouvement, des hyperkinésies, des hypertonies et de l'épilepsie.
- 10 D'autre part, on y mentionne aussi que ces composés peuvent trouver une application dans le domaine des troubles de la mémoire dans des conditions normales ou pathologiques.

Poursuivant ses travaux de recherche dans ce domaine, la demanderesse a préparé et isolé l'énantiomère dextrogyre de l'alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétamide et elle a trouvé que ce composé se distingue de

15 manière tout à fait imprévue de la forme racémique connue

- (1) par une activité mnésique environ 10 fois plus élevée et
(2) par une toxicité 3 fois plus faible.

De cet ensemble imprévisible de propriétés, il résulte que l'énantiomère dextrogyre de l'alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétamide convient beaucoup

20 mieux pour le traitement des insuffisances cérébrales, des troubles de la mémoire, des difficultés tant de concentration mentale que d'apprentissage et d'études.

C'est pourquoi la présente invention a pour objet l'énantiomère dextrogyre de l'alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétamide qui possède la configuration

25 absolue R, ledit composé étant substantiellement exempt de l'énantiomère lévogyre ayant la configuration absolue S.

Le (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétamide conforme à la présente invention ne peut pas être obtenu directement à partir de la forme

30 racémique par séparation des deux énantiomères. Il peut être préparé par l'un ou l'autre des procédés suivants:

(a) on fait réagir l'acide (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétique successivement avec (1) un halogénoformiate d'alkyle de formule HalCOOZ dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et Z un radical alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et (2) de l'ammoniac. L'halogénoformiate d'alkyle est de préférence du chloroformiate d'éthyle.

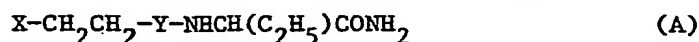
Cette réaction est généralement effectuée dans le dichlorométhane, à une température comprise entre -10 et -60°C.

L'acide (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétique, utilisé dans cette réaction, peut être obtenu à partir de l'acide (+)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétique racémique, par résolution chimique selon des méthodes connues en soi, par exemple en formant un sel de cet acide avec une base optiquement active et en isolant le sel formé avec l'acide (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétique, par cristallisations successives dans un solvant approprié (p.ex. le benzène).

A titre d'exemples de bases optiquement actives pouvant être utilisées pour cette résolution, on peut citer des alcaloïdes comme la brucine, la quinine, la strychnine, la quinidine, la cinchonidine et des amines comme l'alpha-méthyl-benzylamine et la déhydroabiétylamine (cf. S.H. WILEN et al., Tetrahedron, 33, (1977), 2725-2736). Des résultats particulièrement favorables sont obtenus en utilisant l'alpha-méthyl-benzylamine et la déhydroabiétylamine.

Quant à l'acide (+)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétique racémique utilisé comme matière première, il peut être obtenu par saponification des esters alkylés correspondants, dont la synthèse a été décrite dans le brevet britannique n° 1.309.692.

(b) on cyclise un (R)-2-amino-butanamide de formule



dans laquelle

X représente un radical $\text{ZOOCH}_2\text{-}$ ou $\text{HalCH}_2\text{-}$, Z étant un radical alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et Hal un atome d'halogène, de préférence le chlore ou le brome, et

Y représente un radical $\text{-CH}_2\text{-}$ ou -CO- ,

avec la restriction que lorsque X représente un radical $\text{ZOOCH}_2\text{-}$,

Y est un radical $-\text{CH}_2-$ et lorsque X représente un radical HalCH_2- , Y est un radical $-\text{CO}-$.

La cyclisation du (R)-2-amino-butanamide de formule A est effectuée dans un solvant inerte, tel que le toluène ou le dichlorométhane, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant. Cette cyclisation s'opère avantageusement en présence d'une substance basique, en tant que catalyseur. Ce catalyseur est de préférence la 2-hydroxypyridine, lorsque le composé de formule A est un ester ($\text{X} = \text{ZOOCC}-$) et le bromure de tétrabutylammonium lorsque le composé de formule A est un halogénure ($\text{X} = \text{HalCH}_2-$).

Lorsque X représente un radical $\text{ZOOCC}-$ et Y est un radical $-\text{CH}_2-$, le composé de formule A est un (R)-4- $\frac{\text{Z}}{\text{I}}$ -(aminocarbonyl)propyl $\frac{\text{I}}{\text{I}}$ -butyrate d'alkyle de formule $\text{ZOOCCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CONH}_2$, dans laquelle Z a la signification donnée plus haut. Ce dernier peut être préparé par condensation de (R)-2-amino-butanamide avec un 4-halogéno-butyrate d'alkyle de formule $\text{ZOOCCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Hal}$ dans laquelle Z a la signification donnée plus haut et Hal est un atome d'halogène.

Lorsque X représente un radical HalCH_2- et que Y est alors un radical $-\text{CO}-$, le composé de formule A est un (R)-N- $\frac{\text{I}}{\text{I}}$ -(aminocarbonyl)propyl $\frac{\text{I}}{\text{I}}$ -4-halogéno-butanamide de formule $\text{HalCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CONH}_2$, dans laquelle Hal a la signification donnée plus haut. Ce dernier peut être préparé par condensation de (R)-2-amino-butanamide avec un halogénure de 4-halogénobutyryle de formule $\text{HalCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COHal}$ dans laquelle Hal est un atome d'halogène.

La réaction entre le (R)-2-amino-butanamide d'une part et le 4-halogénobutyrate d'alkyle ou l'halogénure de 4-halogéno-butyryle d'autre part, est généralement effectuée dans un solvant inerte, tel que le benzène, le toluène, le dichlorométhane ou l'acétone, à une température comprise entre -5 et $+100^\circ\text{C}$ et en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique tertiaire (p.ex. la triéthylamine) ou une base minérale (p.ex. le carbonate ou l'hydroxyde de potassium ou de sodium).

Lorsque X représente un radical HalCH_2- et Y un radical $-\text{CO}-$, il n'est pas indispensable d'isoler le composé de formule A obtenu à partir des matières premières citées plus haut. En effet, le composé de formule A, obtenu in situ, peut être cyclisé directement en le (R)-alpha-éthyl-2-

oxo-1-pyrrolidineacétamide conforme à la présente invention (voir l'exemple 4 ci-après).

Le (R)-2-amino-butanamide utilisé comme matière première, peut être obtenu à partir de l'acide (R)-2-amino-butyrique par ammonolyse de l'ester méthylique correspondant selon la méthode décrite par K. FOLKERS et al. dans J. Med. Chem. 14, (6), (1971), 484-7.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans la limiter.

Dans ces exemples, la pureté optique des produits obtenus a été vérifiée par la détermination calorimétrique des enthalpies différentielles (C. FOUQUEY et J. JACQUES, Tetrahedron, 23, (1967), 4009-19).

Exemple 1. a) Préparation du sel de (S)-alpha-méthyl-benzylamine de l'acide (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétique.

Dans un ballon de 4 litres, on met en suspension 513 g (3 moles) d'acide (+)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétique racémique dans 1,26 litre de benzène anhydre. A cette suspension, on ajoute une solution contenant 181,5 g (1,5 mole) de (S)-(-)-alpha-méthyl-benzylamine et 151,8 g (1,5 mole) de triéthylamine dans 2 litres de benzène anhydre. On porte ensuite le mélange à reflux jusqu'à dissolution complète. On refroidit et on laisse cristalliser pendant quelques heures. On filtre les cristaux et on les lave par deux fois avec 400 ml de benzène. On obtient ainsi 337 g de sel de (S)-alpha-méthyl-benzylamine de l'acide (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétique.

P.F.: 145-149°C. Rendement: 76,9%.

Ce sel peut être purifié par chauffage à reflux pendant 4 heures dans 3 litres de benzène. On refroidit et on filtre. On recueille ainsi 297,7 g du sel souhaité.

P.F.: 149-152°C. Rendement: 68%.

b) Préparation de l'acide (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidine-acétique.

On dissout 297,7 g du sel obtenu en a) ci-dessus dans 0,6 litre d'eau. On y ajoute lentement 147,3 g d'une solution d'hydroxyde de sodium à 30%. Le pH atteint 12,6 et la température ne dépasse pas 25°C. On agite la solution encore pendant 20 minutes et on extrait l'alpha-méthyl-benzylamine libérée par 7 fois 150 ml de benzène.

On acidifie ensuite la phase aqueuse jusqu'à une valeur de pH de 1,1 par addition de 188 ml d'acide chlorhydrique 6 N.

On agite le mélange pendant 45 minutes et on extrait l'acide libéré par 5 fois 200 ml de dichlorométhane. On réunit les phases organiques, on les sèche sur sulfate de magnésium et on évapore le solvant. On obtient 170,5 g d'acide (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétique.
P.F.: 126°C. $[\alpha]_D^{20}$: + 27,3° (c = 1, acétone). Rendement: 98%.

c) Préparation du (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidine-acétamide.

On met en suspension 17,1 g (0,1 mole) d'acide (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétique dans 100 ml de dichlorométhane, refroidi à -13°C. On y ajoute goutte à goutte 13,9 ml de triéthylamine. A la solution obtenue, on ajoute 9,56 ml de chloroformiate d'éthyle sans dépasser -13°C. On agite pendant une demi-heure, puis on fait passer un courant d'ammoniac pendant environ deux heures et demie.

On laisse revenir à la température ambiante et on élimine les sels d'ammonium formés par filtration et lavage avec du dichlorométhane. On distille le solvant et on recristallise le résidu dans de l'acétate d'éthyle en présence de 10 g de tamis moléculaire (0,3 à 0,4 nm) en poudre.

On obtient 11,2 g de (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétamide.
P.F.: 115-117°C. $[\alpha]_D^{25}$: + 90,7° (c = 1, acétone). Rendement: 66%.

Analyse pour $C_8H_{14}N_2O_2$ en %

calculé :	C 56,45	H 8,29	N 16,46
trouvé :	56,38	8,36	16,43

L'acide (+)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétique racémique, utilisé dans cette synthèse, a été préparé de la manière décrite ci-dessous.

Dans un ballon de 20 litres contenant 3,65 kg (18,34 moles) de (+)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétate d'éthyle, on ajoute en deux heures, à une température ne dépassant pas 60°C, une solution contenant 788 g (19,7 mole) d'hydroxyde de sodium dans 4,35 litres d'eau. Lorsque cette addition est terminée, on porte la température du mélange jusqu'à 80°C et on distille l'alcool formé jusqu'à ce que la température dans le milieu atteigne 100°C.

On refroidit jusqu'à 0°C et on ajoute en 2 heures et demie, 1,66 litre (19,80 moles) d'acide chlorhydrique 12 N. On filtre le précipité, on le lave avec deux litres de toluène et on le recristallise dans de l'alcool isopropylique. On obtient ainsi 2,447 kg d'acide (+)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétique racémique, fondant à 155-156°C.

Rendement: 78%.

Analyse pour $C_8H_{13}NO_3$ en %

calculé :	C 56,12	H 7,65	N 8,18
trouvé :	55,82	8,10	7,97

10 Exemple 2. a) Préparation du (R)-4-[1-(aminocarbonyl)propyl]amino/-butyrate d'éthyle.

A une suspension de 47,75 g (0,345 mole) de chlorhydrate de (R)-2-aminobutanamide ($[\alpha]_D^{25}$: - 26,1°; c = 1, méthanol) dans 400 ml de toluène, on ajoute 143,6 ml (1,035 mole) de triéthylamine. On porte le mélange à 80°C et on y introduit goutte à goutte 67,2 g (0,345 mole) de 4-bromobutyrate d'éthyle.

On maintient le milieu réactionnel à 80°C pendant 10 heures, puis on filtre à chaud pour éliminer les sels de triéthylamine. On évapore le filtrat sous pression réduite et on obtient 59 g d'un résidu huileux constitué essentiellement de produit de monoalkylation et contenant un peu de dérivé dialkylé.

Le produit, obtenu à l'état brut, a été utilisé tel quel, sans autre purification, dans la préparation du (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidine-acétamide par cyclisation.

25 b) Préparation du (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidine-acétamide.

On met 54 g du produit brut obtenu en a) ci-dessus, en solution dans 125 ml de toluène, en présence de 2 g de 2-hydroxypyridine. On maintient le mélange à 110°C pendant 12 heures.

30 On filtre à chaud un petit peu d'insoluble, puis on évapore le filtrat sous pression réduite.

On purifie le résidu par chromatographie sur une colonne de 1,1 kg de silice (diamètre de la colonne: 5 cm; éluant: un mélange d'acétate

d'éthyle, de méthanol et d'ammoniaque concentré dans des proportions en volume de 85 : 12 : 3).

Le produit isolé est recristallisé dans 50 ml d'acétate d'éthyle. On recueille ainsi 17,5 g de (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétamide.

5 P.F.: 117°C. $[\alpha]_D^{25}$: + 90,0° (c = 1, acétone). Rendement: 41,2%.

Exemple 3. a) Préparation du (R)-N-1-(aminocarbonyl)propyl-4-chloro-butanamide.

On mélange 31,1 g (0,225 mole) de carbonate de potassium broyé et 12,47 g (0,09 mole) de chlorhydrate de (R)-2-amino-butanamide dans 160 ml
10 d'acétone. On refroidit le mélange réactionnel à 0°C et on y introduit goutte à goutte, une solution de 15,23 g (0,108 mole) de chlorure de 4-chloro-butyryle dans 25 ml d'acétone. Après l'addition, on laisse le mélange réactionnel revenir à la température ambiante; on élimine
15 l'insoluble par filtration et on évapore le filtrat sous pression réduite. Le résidu brut obtenu est agité pendant 15 minutes dans 100 ml d'éther anhydre à une température comprise entre 5 et 10°C. On filtre le précipité, on le lave avec 2 fois 30 ml d'éther et on le sèche sous vide. On obtient ainsi 16 g de (R)-N-1-(aminocarbonyl)propyl-4-chloro-butanamide.
P.F.: 127-129°C. $[\alpha]_D^{25}$: + 22,2° (c = 1, méthanol). Rendement: 86%.

20 b) Préparation du (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidine-acétamide.

A 0°C et sous atmosphère d'azote, on mélange dans 42 ml de dichlorométhane, 6,2 g (0,03 mole) de (R)-N-1-(aminocarbonyl)propyl-4-chloro-butanamide et 0,484 g (0,0015 mole) de bromure de tétrabutylammonium. Sans dépasser
25 +2°C dans le mélange réactionnel, on ajoute en 30 minutes 2,02 g (0,036 mole) d'hydroxyde de potassium pulvérulent. Le mélange est ensuite agité pendant 15 minutes, puis on laisse revenir à température ambiante. On élimine l'insoluble par filtration et on concentre le filtrat sous pression réduite. Le résidu obtenu est agité pendant 30 minutes dans 25 ml
30 de tétrachlorure de carbone, puis filtré et séché. Le produit est recristallisé dans 45 ml d'acétate d'éthyle en présence de 1,7 g de tamis moléculaire 0,4 mm, qui est éliminé par filtration à chaud. On obtient ainsi 3,85 g de (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétamide.
P.F.: 116-118°C. $[\alpha]_D^{25}$: + 89,8° (c = 1, acétone). Rendement: 75,4%.

Exemple 4. Préparation du (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétamide.

Cet exemple illustre une variante du procédé de l'exemple 3, dans laquelle le 4-chloro-butanamide intermédiaire obtenu in situ, n'est pas isolé. A une suspension de 13,86 g (0,1 mole) de chlorhydrate de (R)-2-amino-
5 butanamide dans 60 ml de dichlorométhane, on ajoute à la température ambiante, sous atmosphère d'azote et avec une bonne agitation, 23 g d'hydroxyde de potassium pulvérulent et 9 g d'hyflo-cel.

On agite le mélange pendant 1 heure, puis on abaisse la température vers 5°C. On ajoute alors 6,52 g (0,02 mole) de bromure de tétrabutyl-
10 ammonium et ensuite, en trois heures, une solution de 12,46 ml de chlorure de 4-chloro-butyryle dans 25 ml de dichlorométhane. On agite encore à 5°C pendant une heure, puis on laisse revenir à la température ambiante et on maintient l'agitation pendant 23 heures.

On filtre le milieu réactionnel et on évapore la phase organique sous
15 pression réduite.

On reprend le résidu à chaud par du toluène (400% en volume par poids) et on filtre. On dissout le solide à chaud dans de l'acétate d'éthyle (400% en volume par poids), auquel on ajoute du tamis moléculaire 0,4 mm en poudre (32% en poids par poids). On porte ce mélange à reflux et on
20 filtre à chaud. Après refroidissement du filtrat, le produit souhaité cristallise. On recueille ainsi 9,18 g de (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétamide.

P.F.: 117°C. $[\alpha]_D^{25}$: + 89,7° (c = 1, acétone). Rendement: 54%.

Essais pharmacologiques.

25 L'alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétamide racémique (produit A) et le (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétamide (produit B) de la présente invention ont été soumis à des tests pharmacologiques.

I. Activité mnésique.

L'activité sur la mémoire est démontrée par le test de l'antagonisme de l'effet amnésiant de l'électrochoc (S.J. SARA et M. DAVID, Psychopharmacologia, 36, (1974), 59-66).

Le principe du test est le suivant:

On observe la réaction de retrait de la patte du rat soumise à une pression croissante. La pression pour laquelle la réaction se produit est

appelée "seuil de réaction". Ce dernier est exprimé par le nombre de graduations lues directement sur l'échelle de l'appareil (analgesy-meter UGO BASILE Milan) et correspond donc à la pression minimale qui, appliquée sur la patte des animaux, provoque le retrait (séance d'apprentissage).

- 5 On effectue trois mesures à un intervalle de 30 minutes.

Testés 24 heures après la fin de l'apprentissage, des animaux non traités montrent une ~~réaction~~ rétention naturelle de l'épreuve antérieure qui correspond à un seuil de l'ordre de 8 à 11 graduations. L'effet amnésiant est obtenu en appliquant un électrochoc transtemporel supramaximal (100 mA, 120 Volts, 0,2 sec.) aux rats, 15 minutes après la fin de l'apprentissage. Cet effet amnésiant dû à l'électrochoc se traduit, lors de la mesure de la rétention après 24 heures, par un relèvement du seuil d'échappement qui correspond alors à celui d'animaux naïfs (sans apprentissage), c'est-à-dire un seuil compris entre 14 et 19 graduations.

- 15 On détermine pour chaque produit à tester la dose minimale active (en mg/kg) qui rétablit chez les animaux soumis à l'électrochoc, 24 heures après l'apprentissage, un seuil normal compris entre 8 et 11 graduations.

Les produits à tester sont administrés, en solution ou suspension à 10%, par voie sous-cutanée à des groupes de 10 rats (rats Wistar femelles de 150 g) 5 minutes après la fin de l'apprentissage. En même temps, un groupe témoin de 10 rats ne reçoit qu'une solution aqueuse de chlorure de sodium à 0,9%.

- 25 Dans ce test, l'énantiomère dextrogyre de l'invention (produit B) s'est révélé 10 fois plus actif que le racémate (produit A) pour préserver les animaux de l'effet amnésiant de l'électrochoc.

<u>Produit testé</u>	<u>Dose active (mg/kg)</u>
A	1,70
B	0,17

II. Toxicité.

- 30 Dans le tableau suivant, on donne, pour les produits A et B, les DL 50 par voie intraveineuse et en mg/kg, déterminées chez la souris mâle et le rat mâle:

<u>Produit testé</u>	<u>DL 50 en mg/kg</u>	
	<u>souris</u>	<u>rat</u>
A	1790	1500
B	5603	5000

Il ressort de ce tableau que l'énantiomère dextrogyre de l'invention (produit B) est trois fois moins toxique que le racémate (produit A).

Le composé de la présente invention est administrable soit par voie orale sous forme de compositions solides ou liquides, par exemple sous
 5 forme de comprimés, gélules, dragées, capsules en gélatine, solutions ou sirops, soit par voie parentérale sous forme de solutions ou suspensions injectables.

Les formes pharmaceutiques telles que solutions ou comprimés sont préparées selon les méthodes couramment utilisées par les pharmaciens.

10 On mélange le composé de l'invention avec un véhicule solide ou liquide, non toxique, pharmaceutiquement acceptable et éventuellement avec un agent dispersant, un agent stabilisant et le cas échéant, avec des agents colorants, édulcorants, etc.

Les excipients pharmaceutiques solides pour la préparation de comprimés
 15 ou de capsules sont, par exemple, l'amidon, le talc, le carbonate de calcium, le lactose, le sucrose, le stéarate de magnésium, etc.

Le pourcentage de produit actif dans les compositions pharmaceutiques peut varier dans des limites très larges selon le mode d'administration et l'état du patient.

20 La posologie humaine peut varier entre 250 mg à 4 g par jour.

A titre d'exemples non limitatifs d'une composition contenant le composé de l'invention, on donne ci-après un exemple d'une solution buvable et d'une gélule n° 0 utilisable per os:

<u>Ampoule de solution buvable</u>		
25	produit B	2,5 g
	sorbitol (à 70% dans l'eau)	3,0 g
	glycérine	2,5 g
	glycamil	0,025 g
	méthylparaben	0,0135 g
30	propylparaben	0,0015 g
	sodium saccharinate	0,06 g
	essence de réglisse	0,05 g
	eau purifiée ad.	10 ml

Gélule n° 0 à 500 mg

produit B	500 mg
avicel (*)	50 mg
stéarate de magnésium	5 mg

5 (*) cellulose microcristalline

Il a été proposé récemment d'utiliser pour le traitement chez l'homme des déficiences de la mémoire associées à la sénescence, une combinaison de thérapies consistant à administrer un médicament qui stimule le métabolisme du cerveau, par exemple le piracétam (2-oxo-1-pyrrolidine-acétamide) et un précurseur de choline, tel que la lécithine ou un sel de choline.

Selon le brevet américain n° 4.385.053, ces deux substances (piracétam et précurseur de choline) co-agissent synergiquement en procurant une amélioration significative des capacités mémorielles chez des personnes âgées atteintes de déficiences de la mémoire et en particulier de démence sénile de type Alzheimer.

La demanderesse a observé un effet de synergie similaire entre l'énantiomère dextrogyre de l'invention et un précurseur de choline. L'énantiomère dextrogyre conforme à l'invention peut donc également être utilisé avantagement en association avec un précurseur cholinergique du système nerveux central, pour le traitement des déficiences de la mémoire associées à la sénescence, la démence sénile de type Alzheimer, etc., en vue d'obtenir un effet clinique bénéfique sur les facultés d'acquisition et de rétention de la mémoire et sur les facultés mentales en général.

Par précurseur cholinergique, on entend non seulement la choline ou un de ses sels, mais également toute substance qui libère de la choline dans l'organisme, comme par exemple la lécithine ou la phosphatidylcholine. Pour obtenir l'effet souhaité, il est essentiel que ledit précurseur soit capable d'augmenter à la fois le niveau de choline dans le sang et la disponibilité de ladite choline pour la synthèse d'acétylcholine dans le cerveau.

Lorsque l'énantiomère dextrogyre de l'invention est utilisé conjointement avec un précurseur cholinergique, il peut être administré avant ou après l'administration dudit précurseur. Les deux produits peuvent donc être administrés simultanément, isolément ou d'une manière étalée dans le

temps, de préférence simultanément. Par ailleurs, l'énantiomère dextrogyre de l'invention peut être administré par une voie identique ou différente de celle utilisée pour l'administration du précurseur cholinergique.

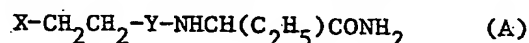
- 5 L'administration par voie orale des deux composés, sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées (comprimés, gélules, solutions), s'est avérée particulièrement efficace. On peut également administrer l'énantiomère dextrogyre de l'invention et le précurseur cholinergique sous forme d'une seule unité de dosage.

- 10 Dans cette application particulière, l'énantiomère dextrogyre de l'invention est de préférence administré oralement à une dose de 100 mg à 4 g par jour, tandis que le précurseur cholinergique est administré de préférence oralement de manière à fournir aux patients une dose journalière de choline comprise entre 1 et 10 g. On administre par exemple de 2 à 25 g par jour de phosphatidylcholine ou de 1 à 30 g par jour de sel
- 15 de choline. Chez des volontaires sains, on a pu observer, après une administration unique simultanée et par voie orale, de 1,5 g de l'énantiomère dextrogyre de l'invention et de 25 g de lécithine (18 g de phosphatidylcholine), un effet de synergie par analyse quantitative de l'électroencéphalogramme.

Re v e n d i c a t i o n s

1. (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétamide.
2. Procédé de préparation du (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétamide, caractérisé en ce qu'on fait réagir l'acide (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétique successivement avec (1) un halogénoformiate d'alkyle de formule HalCOOZ dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et Z un radical alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, et (2) de l'ammoniac.

3. Procédé de préparation du (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétamide, caractérisé en ce qu'on cyclise, dans un solvant inerte et en présence d'une substance basique, un (R)-2-amino-butanamide de formule



dans laquelle

X représente un radical $\text{ZOOCH}_2\text{-}$ ou $\text{HalCH}_2\text{-}$, Z étant un radical alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et Hal un atome d'halogène, et

Y représente un radical $\text{-CH}_2\text{-}$ ou -CO- ,

avec la restriction que lorsque X représente un radical $\text{ZOOCH}_2\text{-}$, Y est un radical $\text{-CH}_2\text{-}$ et lorsque X représente un radical $\text{HalCH}_2\text{-}$, Y est un radical -CO- .

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le composé de formule A est un (R)-4-[1-(aminocarbonyl)propyl]amino-butyrate d'alkyle de formule $\text{ZOOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH(C}_2\text{H}_5\text{)CONH}_2$ et en ce qu'il est préparé par condensation de (R)-2-amino-butanamide avec un 4-halogéno-butyrate d'alkyle de formule $\text{ZOOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Hal}$, Z ayant la signification donnée à la revendication 3 et Hal étant un atome d'halogène.

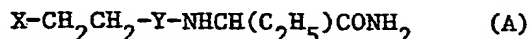
5. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le composé de formule A est un (R)-N-[1-(aminocarbonyl)propyl]-4-halogéno-butanamide de formule $\text{HalCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH(C}_2\text{H}_5\text{)CONH}_2$ et en ce qu'il est préparé par condensation de (R)-2-amino-butanamide avec un halogénure de 4-halogéno-butyryle de formule $\text{HalCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COHal}$, Hal étant un atome d'halogène.

6. Compositions thérapeutiques renfermant une quantité thérapeutiquement efficace de (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétamide en association avec des excipients pharmaceutiques solides ou liquides.

R e v e n d i c a t i o n s (spécifiques à l'Autriche)

1. Procédé de préparation du (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétamide, caractérisé en ce que:

- 5 a) on fait réagir l'acide (R)-alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétique successivement avec (1) un halogénoformiate d'alkyle de formule HalCOOZ dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et Z un radical alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, et (2) de l'ammoniac; ou
- 10 b) on cyclise, dans un solvant inerte et en présence d'une substance basique, un (R)-2-amino-butanamide de formule



dans laquelle

- X représente un radical $\text{ZOOCH}_2\text{-}$ ou $\text{HalCH}_2\text{-}$, Z étant un radical alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et Hal un atome d'halogène, et
- 15 Y représente un radical $\text{-CH}_2\text{-}$ ou -CO- , avec la restriction que lorsque X représente un radical $\text{ZOOCH}_2\text{-}$, Y est un radical $\text{-CH}_2\text{-}$ et lorsque X représente un radical $\text{HalCH}_2\text{-}$, Y est un radical -CO- .

- 20 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé de formule A est un (R)-4-[1-(aminocarbonyl)propyl]amino-butyrat d'alkyle de formule $\text{ZOOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH(C}_2\text{H}_5\text{)CONH}_2$ et en ce qu'il est préparé par condensation de (R)-2-amino-butanamide avec un 4-halogéno-butyrat d'alkyle de formule $\text{ZOOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Hal}$, Z étant un radical
- 25 alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et Hal un atome d'halogène.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé de formule A est un (R)-N-[1-(aminocarbonyl)propyl]-4-halogéno-butanamide de formule $\text{HalCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH(C}_2\text{H}_5\text{)CONH}_2$ et en ce qu'il est préparé par condensation de (R)-2-amino-butanamide avec un halogénure de 4-halogénobutyryle de formule $\text{HalCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COHal}$, Hal étant un atome
- 30 d'halogène.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0165919
Numéro de la demande

EP 85 87 0068

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 4)
A	FR-A-2 081 508 (UCB) * Revendications; page 9, ligne 10 * & GB - A - 1 309 692 (Cat. D,A)	1-6	C 07 D 207/27 A 61 K 31/40
A	FR-A-2 368 275 (UCB) * Revendications; page 1 * -----	1-6	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. 4)
			C 07 D 207/00
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 16-07-1985	Examineur MAISONNEUVE J.A.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.